

<https://helda.helsinki.fi>

Geneettisen analytiikan mahdollisuudet sikiödiagnostiikassa

Salminen, Eveliina

2018

Salminen , E , Saloranta , C & Laivuori , H 2018 , ' Geneettisen analytiikan mahdollisuudet sikiödiagnostiikassa ' , Duodecim , Vuosikerta. 134 , Nro 4 , Sivut 383-390 . < <http://www.duodecimlehti.fi/api/pdf/duo14180> >

<http://hdl.handle.net/10138/302147>

publishedVersion

Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository.

This is an electronic reprint of the original article.

This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.

Please cite the original version.

Eveliina Salminen, Carola Saloranta ja Hannele Laivuori

Geneettisen analytiikan mahdollisuudet sikiödiagnostiikassa

Sikiödiagnostiikkaa voidaan tarvita perheen perinnöllisen sairauden vuoksi tai kun raskauden aikana todetaan sikiön poikkeavuus kaikukuvauksessa tai trisomiaseulonnessa. Pienten kopiokulumäärämuutosten havaitsemiseen kehitetty molekyylikaryotyypitys on syrjäyttänyt tavanomaisen kromosomitutkimuksen sikiön rakennepoikkeavuuksien jatkoselvityksissä. Joissakin tautiryhmissä voidaan hyödyntää geenipaneeleita. Tutkimuksia varten tarvitaan yleensä istukka- tai lapsivesinäyte tai raskauden jälkeistä sikiön kudosta. Joissakin tapauksissa äidin veressä olevasta vapaasta istukkaperäisestä DNA:sta voidaan tehdä kajoamatonta sikiöaikaista diagnostiikkaa (NIPT). Rinnakkaissekvensointi on tulossa sikiödiagnostiikkaan, mutta menetelmien tekniset, tulkinnalliset ja eettiset haasteet korostuvat sikiölääketeetissä. Uusien menetelmien avulla yhä useampi perhe saa tietoa kehityshäiriön taustalla olevasta syystä. Geenitieto auttaa ymmärtämään perimän ja ilmiön yhteyttä sikiökaudella sekä kehittämään yksilöllistettyä hoitoa.

Genomiikan tutkimusmenetelmien nopea kehitys on tuonut sikiödiagnostiikkaan uusia työkaluja. Äidin verinäytteestä voidaan tehdä sikiöön kajoamaton raskaudenaikainen tutkimus, jossa yleisimpiä kromosomipoikkeavuuksia voidaan seuloa tutkimalla sikiöperäistä vapaata DNA:ta (non-invasive prenatal testing, NIPT), mutta useimpiin geneettisiin tutkimuksiin tarvitaan istukka-, lapsivesi- tai sikiönäytteitä. Sikiön perimää on mahdollista analysoida laajastikin tekemällä eksomi- tai koko genomien sekvensointi. Uusia menetelmiä viisaasti käyttämällä on mahdollista saada merkittävää tietoa potilaan ja häntä hoitavan lääkärin avuksi, mutta käyttö herättää myös uusia eettisiä kysymyksiä.

Mitä sikiön perimästä voidaan tutkia?

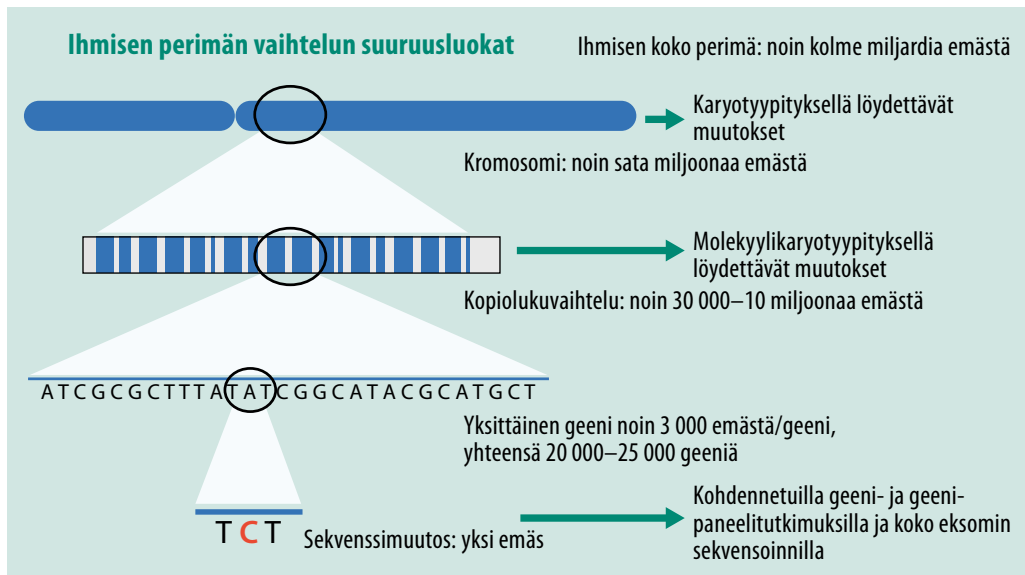
Sikiön perimästä voidaan tutkia kromosomimuutosten lisäksi kohdennetusti geenivirheitä (**KUVA 1**), esimerkiksi suomalaisen tautiperintöön kuuluvia geenivirheitä tai rinnakkaissek-

vensointimenetelmien avulla perimää laaja-alaisemmin. Näitä laaja-alaisempia geenitutkimuksia ovat geenipaneelitutkimukset, koko eksomin laajuinen eli perimän koodaavien osien sekvensointi tai koko genomien sekvensointi (**TIETOLAATIKKO**).

Mitä näytteitä voidaan tutkia?

Äidin verinäytteestä voidaan tutkia sikiöperäistä solunulkoista DNA:ta. NIPT onkin Suomessa yleisesti käytössä selvittäessä yleisimpien trisomioiden riskiä (1, Kaijomaa ja Äyräs tässä numerossa). Lisäksi tietyissä tilanteissa äidin verinäytteestä voidaan tutkia kopiokulumuutoksia ja yhden geenin geenivirheestä aiheutuvia sairauksia sekä selvittää sikiön reesus-immunisaatiotilannetta ja sukupuolta (2). Istukasta peräisin olevaa solunulkoista DNA:ta voidaan tutkia äidin verinäytteestä noin kymmenennestä raskausviikosta lähtien.

Useimpiin sikiödiagnostiikassa käytettäviin geneettisiin tutkimuksiin tarvitaan lähtömaterialiksi istukkaa, lapsivettä tai raskauden jäl-



KUVA 1. Ihmisen perimässä on monenlaista vaihtelua. Osa vaihtelusta kohdistuu kokonaiseen kromosomiin (trisomiat, Turnerin oireyhtymä) tai kromosomin rakenteen muutoksiin. Osa vaihtelusta on pienemmän kromosomin osan deleetioita tai duplikaatioita (kopiolukumuutokset). Pienimmillään muutos voi olla vain yhden emäksen vaihtuminen toiseksi tai yhden emäksen deleetio tai duplikaatio.

keistä sikiön kudosta. Istukkanäyte voidaan ottaa raskausviikosta 11 lähtien ja lapsivesinäyte raskausviikosta 15 lähtien. Molempiin näytteenottoihin on liitetty noin 0,5–1,0 %:n keskenmenovaara, mutta tuoreessa meta-analyyssissä on esitetty pienempiä lukuja (3). Lisäksi sikiöperäisiin istukka- tai lapsivesinäytepohjaisiin tutkimuksiin tarvitaan myös äidin verinäyte mahdollisen äitiperäisen solukontaminaation poissulkemiseksi (4).

Käytössä olevat tutkimusmenetelmät

Aikaisemmin sikiön geneettisenä perustutkimuksena oli kromosomitutkimus. Sen sijaan rakennepoikkeavuuksien nykyisinä jatkotutkimuksina suositellaan käyttämään trisomia-PCR-tutkimusta ja molekyylrikaryotyypitystä (5–7). Myös kohdennetut geenitestit tai geeni-paneelitutkimukset voivat varmistaa täsmällisen rakennepoikkeavuusdiagnoosin. Ekso-misekvensoinnista voi olla hyötyä, mutta sen käyttö on toistaiseksi rajoittunut lähinnä raskaudenkeskeytyksen jälkeisiin selvityksiin.

Molekyylrikaryotyypitys. Verrattuna tavanomaiseen kromosomitutkimukseen molekyylrikaryotyypityksellä voidaan tunnistaa pienempiä kromosomitason kopiolukumuuhtoksia, deleetioita, duplikaatioita tai monistumia. Molekyylrikaryotyypitys tehdään joko mikrolevyalustalla tehtävällä vertailevalla genomisella hybridisaatiolla (aCGH) tai yhden emäksen polymorfismi (SNP) -sirutekniikalla (**KUVA 2**).

Molekyylrikaryotyypityksessä voidaan tunnistaa kopiolukumuuhtoksia, jotka ovat kooltaan vähintään 5–200 kiloemästä, kun tavanomainen kromosomitutkimus pystyy tunnistamaan 5–10 miljoonan emäksen suuruisia tai suurempia muuhtoksia (**KUVA 1**). SNP-siruilla voidaan tunnistaa myös pitkät homotsygotia-alueet, joiden syynä voi olla kromosomin osan deleetio tai uniparentaalinen disomia (UPD). Lisäksi SNP-siruilla voidaan tunnistaa myös triploidia.

Molekyylrikaryotyypityksen tulkinta on usein vaikeaa, minkä vuoksi laboratoriot suosittelavat tutkittavaksi samanaikaisesti myös vanhempien näytteet. Näin sikiöltä mahdollisesti löytyviä kopiolukumuuhtoksia voidaan verrata vanhempien kopiolukulöydöksiin. Molekyyl-

karyotyypityksellä ei pystytä tunnistamaan tasapainoisia translokaatioita, inversioita eikä lieviä mosaiikkimuotoisia poikkeavuuksia (2,8).

Rinnakkaissekvensoinnilla saadaan lukuisia lyhyitä sekvenssipätkiä kohdealueilta. Ne rinnastetaan vertailugenomiin tietokoneohjelmien avulla, ja tutkitussa näytteessä esiintyvät muutokset selvitetään. Muutosten merkitystä selvitetään tietokantojen ja kirjallisuuden avulla. Väestössä yleiset, harmittomat muutokset suodatetaan pois ja potilaalta tunnistettujen harvinaisten perimän muutosten merkitystä selvitetään tarkemmin. Kirjallisuudesta ja tietokannoista tutkitaan, onko kyseistä muutosta aiemmin raportoitu samankaltaisilla potilailla (**KUVA 2**).

Rinnakkaissekvensoinnin avulla voidaan tunnistaa yhden emäksen muutoksia, pieniä deleetioita tai insertioita (1–50 emäsparia), ja samalla voidaan pyrkiä tunnistamaan mahdollisia suurempia deleetioita tai duplikaatioita. Rinnakkaissekvensoinnin avulla ei välttämättä pystytä toteamaan yhden eksonin käsittäviä deleetioita tai duplikaatioita, rakenteellisia uudelleenjärjestymiä tai toistojaksomutaatioita (4).

Geenipaneelitutkimuksissa laboratorio on valinnut tutkittavat kohdegeenit, joiden eksoni-alueet sekä eksoni-intronirajan silmukointikohtien sekvenssi eli emäsjärjestys selvitetään. Geenipaneelitutkimuksen laajuus vaihtelee selvittävän ilmiön mukaan, ja paneeli voi sisältää muutamasta useaan sataan geeniä.

Eksomisekvensoinnissa käydään läpi noin 1,5 %:n osuus perimästä ja pyritään tunnistamaan harvinaiset, mahdollisesti haitalliset geenivirheet niistä tuhansista perimän muutoksista, joita jokaisella on. Sikiölle tehtävää eksomisekvensointia tarjoavat nykyisin vain muutamat laboratoriot, joissa tutkimus suositellaan tekemään kolmikkoasetelmassa, jolloin sikiön lisäksi tutkitaan myös vanhempien perimä. Näin tulosten tulkinta on helpompaa ja tehokkaampaa (4,9).

Koko genomin sekvensoinnissa pyritään kattamaan ihmisen koko perimä, jolloin voidaan tutkia myös geenien säätelyalueiden ja ei-koodaavien alueiden muutoksia. Kopiolukumuutoksetkin löytyvät helpommin, ja lisäksi voidaan tunnistaa translokaatioita (4).

Ydinasiat

- ▶ Geneettistä sikiödiagnostiikkaa voidaan tarvita joko perheessä esiintyvän perinnöllisen sairauden tai sikiöllä raskausaikana todetun poikkeavuuden vuoksi.
- ▶ Yleensä diagnostiikassa tarvitaan edelleen istukka- tai lapsivesinäyte lähtömateriaaliksi.
- ▶ Yleisimpien trisomioiden seulonnassa voidaan hyödyntää sikiöön kajoamatonta raskaudenaikaista testausta äidin verinäytteestä (NIPT).
- ▶ Molekyylrikaryotyypitys on ensisijainen tutkimus selvitettäessä sikiön rakennepoikkeavuuksien syytä, sillä sen avulla pystytään tunnistamaan pienempiä kromosomitason muutoksia kuin tavanomaisessa kromosomitutkimuksessa.
- ▶ Uutta sekvensointitekniologiaa hyödyntävät laajemmat geenipaneelitutkimukset voivat auttaa tilanteissa, joissa samankaltainen oirekuva saattaa aiheutua monesta eri geenivirheestä.

Menetelmien käytön erityispiirteet sikiödiagnostiikassa

Niin molekyylrikaryotyypityksen, laajemman geenipaneelitutkimuksen kuin eksomisekvensoinninkin tulkintaan liittyy haasteita. Istukka- tai lapsivesinäytteitä tutkittaessa mahdollisten äidiltä peräisin olevien solujen ja siten äitiperäisen DNA:n esiintyminen tutkittavassa näytteessä saattaa vaikeuttaa muutosten tunnistamista ja oikean genotyypin päättelystä. Mikäli äidin soluja on osana tutkittavaa näytettä, voi äidin genotyyppi peittää alleen sikiön genotyypin. Tämä voi johtaa sikiön geenitestin väärään tulokseen ja tulkintaan (4). Lisäksi kromosomimuutosten osalta mahdollinen istukkamosaikismi saattaa vaikeuttaa tulkintaa.

Useimmat diagnostiset laboratoriot pyrkivät luokittelemaan löydökset kansainvälisen suosituksen mukaisesti viisiportaisella asteikolla:

1. Alkuneuvonta: sikiöstä tai perhettä koskevat löydökset, tutkimusmahdollisuudet

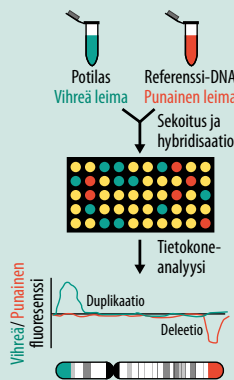


2. Näytteenotto ja prosessointi

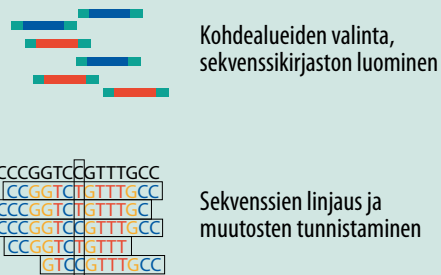


3. Laboratorio- ja bioinformatiivinen analyysi

a) Molekyylikaryotyypitys (aCGH)



b) Rinnakkaissekvensointi



4. Muutosten suodattaminen



Liian yleisten tai harmittomien muutosten suodattaminen pois tietokantojen ja löydösten avulla

5. Muutosten tulkinta ja raportointi



- Alleelitaajuus tietokannoissa (gnomAD, SISU, DGV, jne.)
- Geeni-ilmiasun yhteys (OMIM, kirjallisuus, jne.)
- Onko raportoitu aiemmin potilailla (DECIPHER, ClinVar, HGMD professional, LOVD, kirjallisuus, jne.)
- Mahdolliset ennusteohjelmat
- → Muutoksen luokittelu ja lausunnon kirjoittaminen

6. Neuvonta tulosten valmistuttua

Ennuste, interventiomahdollisuudet, epävarmuudet



KUVA 2. Esimerkkipolku molekyyligeneettisten menetelmien hyödyntämisestä sikiödiagnostiikassa. aCGH = mikrolevyalustalla tehtävä vertaileva genominen hybridisaatio.

patogeeninen, todennäköisesti patogeeninen, merkitykseltään epäselvä, todennäköisesti harmiton ja harmiton (10,11). Tunnistettavaa perimänmuutosta ei aina ole aiemmin kuvattu kirjallisuudessa, jolloin löydetyn geenivariantin kliininen merkitys voi jäädä epävarmaksi. Laboratorioilla on erilaisia käytäntöjä siitä, raportoidaanko tällaisia löydöksiä sikiödiagnostiikassa. Tulkintaa varten on usein vain niukka tieto fenotyyppistä, sillä ainoastaan osa mahdollisista perinnölliseen sairauteen liittyvistä oireista tai löydöksistä on todennettavissa sikiökaudella. Lisäksi vastaus tarvitaan nopeasti. Sikiön koko eksomin sekvensoinnin vastausaika kansainvälisissä laboratorioissa on 2–4 viikkoa näytteen saapumisesta laboratorioon. Selkeitä ohjeita tai suosituksia sikiöaikaisten rinnakkaissekvensointipohjaisten tutkimusten tulkintaan ja raportointiin ei ole (4).

Milloin geneettistä diagnostiikkaa tarvitaan?

Tarve tutkia sikiön perimää voi syntyä, kun perheessä esiintyy perinnöllinen sairaus tai raskauden aikana herää epäily sikiön geneettisestä sairaudesta.

Perheessä esiintyvä perinnöllinen sairaus. Perheessä aiemmin tunnistetun geenivirheen takia sikiötutkimuksia tarjotaan tavallisimmin, mikäli kyseessä on vaikea, useimmiten jo lapsuusiässä alkava tauti. Perheen perinnöllinen sairaus voi periytyä autosomissa peittyvästi, autosomissa vallitsevasti, X-kromosomaalisesti tai mitokondrio-DNA:ssa. Mikäli molemmat vanhemmat ovat peittyvästi periytyvän taudin kantajia, sikiön riski sairastua on 25 %. Mikäli toisella vanhemmalla on vallitsevasti periytyvän taudin geenivirhe, sikiön riski sairastua on 50 %. Mikäli perheen aiemman lapsen sairaus on aiheutunut uudesta vallitsevasti periytyvästä geenivirheestä, kyseisen sairauden uusiutumisen riski uudessa raskaudessa on muutaman prosentin suuruinen vanhemman mahdollisen sukusolumosaikismin takia. X-kromosomaalisesti peittyvästi periytyvän taudin yhteydessä poiki- en riski sairastua on 50 %. Mitokondriotaudit voivat periytyä joko tuman tai mitokondrio-DNA:n geenivirheiden kautta. Perheessä todet-

TAULUKKO. Eksomisekvensoinnin ja koko genomisen sekvensoinnin käyttö sikiötutkimuksissa, kriittisiä kohtia eettisestä näkökulmasta (17).

Käytäntö

Priorisointi ja resurssit: millaisissa tilanteissa ja kenelle tutkimuksia tarjotaan?

Käytännön haasteet, onko saatavuus tasapuolista, mitä tutkimukset saavat maksaa?

Kuka asettaa rajat käytännössä?

Julkisen terveydenhuollon ja yksityisten palvelujentarjoajien asema

Tietoon pohjautuva suostumus tutkimuksiin

Miten varmistetaan riittävä neuvonta?

Oikeus olla tietämättä

Tutkimuslöydöksistä kertomiseen liittyvät näkökohdat

Epävarmat löydökset, sivulöydökset, kantajuudet

Kumman autonomiaa kunnioitetaan: vanhempien vai sikiön?

Syntyvän lapsen oikeus tietoon hänen saavuttaessaan aikuisiän

Muuttoko yhteiskunnan suhtautuminen synnynnäisiin poikkeavuuksiin?

tu tuman DNA:n geenivirhe on yleensä hyvin tutkittavissa istukka- tai lapsivesinäytteestä tavallisin sekvensointimenetelmin.

Kun sairaus periytyy mitokondrio-DNA:ssa, istukka- tai lapsivesinäytteen tulos edustaa vaihtelevasti sikiön viallisen mitokondrio-DNA:n prosentuaalista osuutta. Mitokondriaalisesti periytyvien tautien ennustettavuutta vaikeuttaa myös heikko korrelaatio eri kudosten viallisen mitokondrio-DNA:n prosenttiosuuk- sien ja oireiden välillä. Tämän takia useim- pien mitokondriaalisesti periytyvien tautien sikiödiagnostiikka ei ole mahdollista. Joitakin mitokondriaalisesti periytyviä tauteja voidaan kuitenkin riittävän luotettavasti diagnosoida sikiönäytteestä, esimerkkinä mitokondrio-DNA:n geenivirheeseen 8993T>G liittyvä NARP-oireyhtymä ja Leighin tauti (12).

Kun kyseessä on isän vallitsevasti periytyvä tauti, perheen aikaisemman lapsen uusi geeni- virhe tai lapsen peittyvästi periytyvä sairaus he- terotsygoottisena, voi myös kajoamaton geeni- tutkimus äidin verinäytteestä olla vaihtoehto. Tämä vaatii kuitenkin usein tutkimuksen yksi- löllisen räätälöinnin, minkä vuoksi menetelmä ei vielä ole laajalti käytössä. X-kromosoma-

lisesti periytyvien tautien yhteydessä voidaan tutkia sikiön sukupuolta äidin verinäytteestä ja edetä kajoaviin tutkimuksiin ainoastaan, jos sikiö on poika. Äidin verinäytteestä tutkittuna sikiön sukupuoli ei kuitenkaan ole täysin luotettava, mikä pitää ottaa huomioon menetelmää valittaessa.

Raskauden aikana herännyt epäily sikiön geneettisestä sairaudesta. Seulonnassa herännyt epäily sikiön trisomiasta on tavanomaisesti selvitetty tarjoamalla mahdollisuus kajoaviin tutkimuksiin, joiden myötä sikiön kromosomiston tilanne selviää luotettavasti. Nykyään tarjotaan vaihtoehtona NIPT:tä (1, Kaijomaa ja Äyräs tässä numerossa).

Kaikukuvauksessa todettu sikiön rakennepoikkeavuus voi herättää epäilyn myös geneettisestä sairaudesta. Monen rakennepoikkeavuuden osalta muutamalla prosentilla lapsista todetaan kromosomipoikkeavuus, kopiolumuutoksia tai jokin oireyhtymä.

Joihinkin rakennepoikkeavuuksiin, esimerkiksi vatsahalkioon, liittyy erittäin harvoin geneettisen sairauden riski, kun taas esimerkiksi eteis-kammioväliseinäaukon (AVSD) yhteydessä Downin oireyhtymän riski on jopa noin 45 % (13,14).

Useimpien rakennepoikkeavuuksien yhteydessä ensisijainen tarjottava jatkotutkimus on trisomia-PCR yhdistettynä molekyylityyppityykseen. Mikäli sikiöllä on todettu yksi rakennepoikkeavuus, normaalin trisomia-PCR-tuloksen jälkeen kopiolumuutoksen riski on noin 5 %, joka vaihtelee kuitenkin rakennepoikkeavuuden laadun mukaan (15).

Toisinaan sikiön kaikukuvaus johtaa selkeään diagnoosiepäilyyn, joka voidaan varmis-

TIETOLAATIKKO. Aiheen termistöä.

CGH, comparative genomic hybridization	vertaileva genominen hybridisaatio
array-CGH, aCGH	mikrolevyalustalla tehtävä vertaileva genominen hybridisaatio
CNV, copy number variation	kopiolumuutos
eksoni	geenin jakso, joka koodautuu RNA:n tai lähetti-RNA:n ja jälkimmäisessä tapauksessa edelleen polypeptidin osaksi
fenotyyppi	ilmiasu
deleetio	häviämä: DNA-ketjun puutos, joka voi kooltaan vaihdella yhdestä nukleotidista useiden satojen tai tuhansien nukleotidien pituiseen osaan, joka voi sisältää useita geenejä
duplikaatio	kahdentuma: DNA-jakson muutos, jossa yksi tai useampi nukleotidi kahdentuu
introni	geenin kahden eksonin välissä sijaitseva ei-koodaava DNA-jakso: geenin lähetti-RNA:n osa, joka leikkautuu pois ennen proteiinisynteesiä
molekyylityyppityys	genominlaajuinen kopiolumuutosten tutkimus, vertaileva genomien tutkimus DNA-mikrosirujen avulla
next generation sequencing, NGS	rinnakkaissekvensointi: sekvensointi menetelmällä, jossa lyhyitä DNA-fragmentteja monistetaan samanaikaisesti ja fragmentteja verrataan ihmisen viitesekvenssiin, jolloin siitä poikkeavat emäkset voidaan tunnistaa
non-invasive prenatal diagnosis, NIPD	sikiöön kajoamaton raskaudenaikainen diagnoosi
non-invasive prenatal testing, NIPT	sikiöön kajoamaton raskaudenaikainen tutkimus, jossa yleisimpiä kromosomipoikkeavuuksia voidaan seuloa tutkimalla sikiöperäistä vapaata DNA:ta
single nucleotide polymorphism, SNP	yhden emäksen polymorfismi: yhdessä nukleotidissa olevaan eroon perustuva (DNA:n) polymorfismi
trisomia-PCR-tutkimus	kvantitatiiviseen polymeerasiketjureaktioon (PCR) perustuva kromosomien 13, 18 ja 21 sekä sukupuolikromosomien lukumäärää selvittävä tutkimus
uniparentaalinen disomia, UPD	molemmat vastinkromosomit ovat peräisin samalta vanhemmalta
variant of uncertain significance, VUS	geenivariantti, jonka merkitys jää epäselväksi
whole exome sequencing, WES	koko eksomin laajuinen eli perimän koodaavien osien sekvensointi
whole genome sequencing, WGS	koko genomin laajuinen sekvensointi

taa tai sulkea pois kohdennetulla geenitestillä. Esimerkiksi tanatoforisen dysplasian, jonka epäilyn sikiön lyhyet luut ja käyrä reiluu herättävät, geneettinen varmistus voidaan saada tutkimalla *FGFR3*-geeni. Erilaisia luuston kehityshäiriöitä on kuitenkin satoja, joten kaikukuvauksen perusteella ei useimmiten ole mahdollista päätellä luotettavasti, minkä geenin virhe voisi olla kyseessä. Yli sata geeniä sisältävillä paneeleilla voidaan lyhyessä ajassa tutkia suuri määrä synnynnäisiä luuston kehityshäiriöitä samasta näytteestä. Geenipaneelitutkimuksista voidaan saada apua muidenkin heterogeenisten tautiryhmien diagnostiikkaan. Geenipaneelitutkimuksista voi olla hyötyä myös sellaisissa tautiepäilyissä, joissa taudin aiheuttajina ovat useamman geenin geenivirheet, esimerkiksi epäiltäessä Noonanin oireyhtymää tai tuberoosiskleroosia.

Eksomisekvensointia ei ole toistaiseksi suositeltu rutiinimaiseen käyttöön raskaudenaikaisessa sikiödiagnostiikassa. Siitä voisi olla hyötyä, kun sikiöllä on yhtä aikaa monta rakennepoikkeavuutta (monianomalia) (9). Myös joidenkin ongelmallisten rakennepoikkeavuuksien, kuten aivokurkiaisien poikkeavuuksien yhteydessä sen avulla voidaan saada lisäinformaatiota (16). Tutkimusten mukaan eksomisekvensoinnin avulla löydetään diagnoosi vaihtelevasti (6–80 %) (9). Raskaudenkeskeytyksen jälkeisissä tutkimuksissa eksomisekvensoinnista voi jo nykyisin olla apua ilman prenataalivaiheeseen liittyviä tulkinnallisia ja eettisiä ongelmia.

Eettisiä kysymyksiä

Sikiödiagnostiikan päämääränä on tarjota tietoa päätöksentekoon ja hoitoon. Asiantuntevaa perinnöllisyysneuvontaa, jossa käydään läpi geneettisen analytiikan mahdollisuudet ja toimintavaihtoehdot eri tilanteissa, tarjotaan perheelle ennen sikiödiagnostisia tutkimuksia. Neuvonnan tulee olla ohjailematonta niin, että perhe voi tehdä itsenäisen päätöksen tutkimuksiin osallistumisesta tai osallistumatta jättämisestä sekä jatkotoimenpiteistä.

Rinnakkaissekvensointimenetelmien tekniset, tulkinnalliset ja eettiset vaatimukset ovat korostuneet verrattuna moniin muiden lääketieteen alojen vaatimuksiin (**TAULUKKO**) (4,17). Millä indikaatiolla uusia genomilajuisia tutkimuksia tarjotaan sikiölääketieteessä? Onko eettisesti kestäviä priorisointiperusteita, ja kuka niistä päättää? Sekvensointi on halventunut, mutta tuotetun tiedon analysointi bioinformatiikan keinoin, tulosten tulkinta ja kommunikointi perheille vaativat resursseja. Miten varmistetaan riittävä neuvonta ja tietoon pohjautuva suostumus tutkimuksiin sekä oikeus olla tietämättä?

Genominlaajuisissa tutkimuksissa tuotetaan paljon tietoa, ja erityisesti intronien ja geenien säätelyalueiden muutosten tulkinta on vaikeaa. Moni löydös voi jäädä epävarmaksi, eikä mutaatio tule aina esiin ilmiänsä. Lisäksi sikiön terveyshistoria on lyhyt, ja tietoa ilmiänsä on mahdollista saada lähinnä kaikukuvauksen avulla. Genomitiedon karttuessa epäselvät löydökset voivat vuosien kuluessa tarkentua, ja osa perheistä saattaisikin hyötyä myöhemmästä yhteydenotosta. Selvityksissä voi myös tulla sattumalöydöksenä esiin tietoa aikuisiällä alkavista sairauksista, mikä saattaa koskettaa paitsi syntyvää lasta, myös vanhempia ja heidän sukujaan. The American College of Genetics and Genomics (ACMG) ei nykyään suosittele sattumalöydösten etsimistä ja raportoimista sikiödiagnostiikassa (10).

Lopuksi

Molekyylikaryotyyppityksen ja geenipaneelin avulla yhä useampi perhe saa tietoa sikiön kehityshäiriön taustalla olevasta syystä. Myös rinnakkaissekvensointimenetelmät ovat tulossa sikiödiagnostiikkaan. Kertyvä geenitieto auttaa parantamaan diagnostiikkaa, ymmärtämään paremmin perimän ja ilmiänsä yhteyttä sikiökaudella ja kehittämään yksilöllistettyä hoitoa. Rinnakkaissekvensointimenetelmiin liittyy sikiölääketieteessä erityisen paljon teknisiä, tulkinnallisia ja eettisiä haasteita, ja siksi on tärkeää kehittää ohjeistusta näiden menetelmien käyttöön. ■

KIRJALLISUUTTA

1. Anttonen AK, Stefanovic V, Aittomäki K. Sikiön diagnoosi äidin verestä -kajoamaton kromosomipoikkeavuuksien seulonta. *Duodecim* 2015;131:2083–8.
2. Bianchi DW. From prenatal genomic diagnosis to fetal personalized medicine: progress and challenges. *Nature Med* 2012;18:1041–51.
3. Akolekar R, Beta J, Picciarelli G, ym. Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45:16–26.
4. Abou Tayoun AN, Spinner NB, Rehman HN, ym. Prenatal DNA sequencing: clinical, counseling, and diagnostic laboratory considerations. *Prenat Diagn* 2017;37. DOI: 10.1002/pd.5038.
5. Committee on Genetics and the Society for Maternal-Fetal Medicine. Committee Opinion No. 682: microarrays and next-generation sequencing technology: the use of advanced genetic diagnostic tools in obstetrics and gynecology. *Obstet Gynecol* 2016;128:e262–8.
6. Gardiner C, Wellesley D, Kilby MD, ym. Recommendations for the use of chromosomal microarray in pregnancy. Lontoo: The Royal College of Pathologists 2015.
7. Audibert F, De Bie I, Johnson JA. No. 348-Joint SOGC-CCMG guideline: update on prenatal screening for fetal aneuploidy, fetal anomalies, and adverse pregnancy outcomes. *J Obstet Gynaecol Can* 2017;29:805–17.
8. Oneda B, Rauch A. Microarrays in prenatal diagnosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2017;42:53–63.
9. Best S, Wou K, Vara N, ym. Promises, pitfalls and practicalities of prenatal whole exome sequencing. *Prenat Diagn* 2017;17. DOI: 10.1002/pd.5102.
10. Green RC, Berg JS, Grody WW, ym. ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. *Genet Med* 2013;15:565–74.
11. Kalia SS, Adelman K, Bale SJ, ym. Recommendations for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing, 2016 update (ACMG SF v2.0): a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med* 2017;19:249–55.
12. Smeets HJ, Salveit SC, Dreesen JC, ym. Preventing the transmission of mitochondrial DNA disorders using prenatal or preimplantation genetic diagnosis. *Ann NY Acad Sci* 2015;1350:29–36.
13. Stoll C, Alembik Y, Dott B, ym. Omphalocele and gastroschisis and associated malformations. *Am J Med Gen* 2008;146A:1280–5.
14. Morlando M, Bhida A, Familiari A, ym. The association between prenatal atrioventricular septal defects and chromosomal abnormalities. *Eur J Obstet Gyn Reprod Biol* 2017;208:31–5.
15. Srebnik MI, Diderich KEM, Joosten M, ym. Prenatal SNP array testing in 1000 fetuses with ultrasound anomalies: causative, unexpected and susceptibility CNVs. *Eur J Hum Genet* 2016;24:645–51.
16. de Wit MC, Boekhorst F, Mancini GM, ym. Advanced genomic testing may aid in counseling of isolated agenesis of the corpus callosum on prenatal ultrasound. *Prenat Diagn* 2017. DOI: 10.1002/pd.5158.
17. Horn R, Parker M. Opening Pandora's box: ethical issues in prenatal whole genome and exome sequencing. *Prenat Diagn* 2017;37. DOI: 10.1002/pd.5114.

EVELIINA SALMINEN, LT, perinnöllisyyslääketieteen erikoislääkäri
Blueprint Genetics Oy

CAROLA SALORANTA, LT, perinnöllisyyslääketieteen erikoislääkäri
Folkhälsanin perinnöllisyysklinikka

HANNELE LAIVUORI, apulaisprofessori, naistentautien ja synnytysopin sekä perinnöllisyyslääketieteen erikoislääkäri
Naistenklinikka, Tampereen yliopistollinen sairaala
Lääketieteen ja biotieteiden tiedekunta, Tampereen yliopisto
Suomen molekyyliäätieteen instituutti, Helsinki Institute of Life Science, Helsingin yliopisto

SIDONNAISUDET

Eveliina Salminen: Ei sidonnaisuuksia

Carola Saloranta: Ei sidonnaisuuksia

Hannele Laivuori: Pohjoismaisen asiantuntijaryhmän kokouskuluja (Finox Biotech Nordic Oy)

SUMMARY

Possibilities of genetic analysis in prenatal diagnosis

Prenatal diagnosis may be needed due to a familial hereditary disease, fetal structural abnormalities, or positive screening result for fetal chromosomal abnormalities. For genetic analyses, chorionic villus, amniotic fluid or fetal tissue is needed. Chromosomal microarray is recommended as primary investigation when fetal structural abnormalities are detected. Targeted gene panels may be utilized in some disease groups. Noninvasive prenatal diagnosis is possible in some cases by using free fetal DNA from maternal blood. Next generation sequencing still involves technical, interpretative and ethical challenges. Advanced genetic knowledge helps understand the interplay between fetal genotype and phenotype and will aid in developing individualized care.